

УДК 547.223.4.057:615.012

ЛІТ. Бурденюк,

В. Ф. Мислицькиш

О. І. Панімарчук

Зицлий державний навчальний заклад  
України "Буковинський державний  
величний університет", м. Чернівці

**Ключові слова:** бактерицидна  
активність, амонійні солі, новокаїн.

## БАКТЕРИЦИДНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ТИПІВ ЧЕТВЕРТИННИХ АМОНІЙНИХ СОЛЕЙ НА ОСНОВІ НОВОКАЇНУ

**Резюме.** На основі відомого біологічно активного аміну - новокаїну синтезовано ряд моно- та біс-четвертинних амонійних похідних. Досліджено бактерицидну та протигрибкову активність препаратів відносно тест-культур музейних і свіжовиділених від хворих штамів різних родів і видів мікроорганізмів. Встановлено міру активності та спектр антимікробної дії восьми синтезованих сполук *in vitro*. Мінімальні бактеріостатичні концентрації препаратів відносно тест-культур стафілокока знаходиться у межах 0,24-125,0 мкг/мл.

### Вступ

Протягом останніх десятиріч ряд (найбільш поширені) збудників інфекційних захворювань набули стійкості щодо існуючих медичних препаратів, отриманих хімічним синтезом, та деяких антибіотиків. Незважаючи на те, що арсенал цих засобів постійно збільшується завдяки їх спрямованому синтезу, останнім часом спостерігається різке зростання кількості інфекційних захворювань, викликаних полірезистентними до дії сучасних антисептичних лікарських препаратів штамми патогенних мікроорганізмів, і тих які вже вважалися подоланими [1].

Труднощі створення стабільно ефективних хіміотерапевтичних засобів для лікування і профілактики мікотичних, бактеріальних і вірусних інфекцій зумовлені специфікою існування цих мікроорганізмів. Більшість бактерій, як і вірусів, добре пристосовуються до використовуваних проти них препаратів (антисептики, сироватки, вакцини тощо). Вони швидко видозмінюються, стаючи нечутливими до дії хіміотерапевтичних препаратів.

У зв'язку з цим проблема пошуку нових бактерицидних, протигрибкових і противірусних

біологічними мішенями, які стали базовою методикою сучасного пошуку лікарських засобів і дозволили проводити системне вивчення препаратів [2].

Також не викликає сумнівів необхідність широкомасштабного тестування на антимікробну та противірусну активність раніше синтезованих речовин, які вже зарекомендували себе як біологічно активні сполуки [3]. Найбільш цікавими в цьому плані є тіосемикарбазони, неприродні нуклеозиди, похідні бензотіазолу, циклічних амінів, карбонільних сполук та інші [4]. Особливу увагу привертає дослідження тіосемикарбазонів похідних ізатину щодо пригнічення ВІЛ-інфекції. Як показали дослідження ряду авторів [5-7], такі сполуки є досить перспективними об'єктами дослідження. Багато сполук цього ряду володіють широким спектром противірусної, бактерицидної та протигрибкової дії [8-10].

Рядом авторів [11] досліджено й виявлено противірусні, протипухлинні та імуномодельючі властивості лікувального препарату "ізатіазон" із класу тіосемикарбазонів. Деякі тіосемикарбазони ізатину з різноманітними замісниками також виявляють біологічну активність і знайшли засто-

препаратів є актуальним завданням сучасної сування для профілактики та лікування ДІШ-медицини та ветеринарії. Однак антимікробних вмісних вірусних інфекцій [5-8, 11-13].

хіміотерапевтичних препаратів із клінічно підтвердженою ефективністю значно менше, ніж антибіотиків. Саме тому і проводяться подальші пошуки активних антисептиків та хіміопрепаратів

різних класів. У цьому аспекті найбільш перспективним є створення нових типів бактерицидних препаратів з використанням методів дослідження взаємодії тривимірних структур лікарських засобів, створених шляхом молекулярного дизайну з

Проблемою практичної медицини залишаються інфекційні ускладнення у структурі хірургічних захворювань, що становлять 35-45% від загального числа випадків [14]. Крім того, інфекційні ускладнення опікової патології значно збільшують ці показники. Інфіковані виразки та опікові поверхні ускладнюються больовим синдромом комплексом [15].

Отже, проблема профілактики та лікування

інфекційних ускладнень в хірургії і опікових відділеннях залишається актуальною і потребує пошуку нових засобів антимікробної та анальгетичної терапії [16].

Тому пошук нових (біологічно активних) лікарських засобів, що поєднують антимікробну та анальгетичну дію, продиктований необхідністю.

## Мета дослідження

Дослідити в антимікробному відношенні моно- та біс-четвертинні похідні новокаїну отримані, шляхом його кватернізації.

## Матеріали і методи

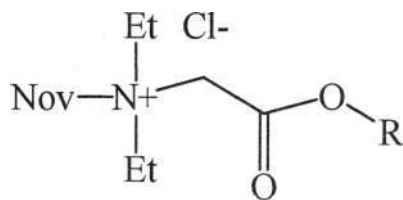
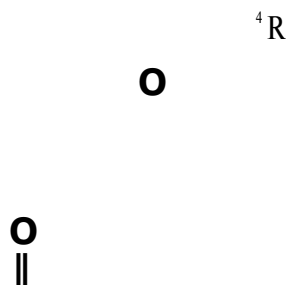
Синтез цільових амонійних солей здійснювали алкілюванням новокаїну (основа) естерами хлороцтової кислоти (сполуки типу МНП-1 - МНП-5) або дибромалканами (сполуки типу ДНП-6-ДНП-8) в інертному розчиннику (ацетон, бензен) при кімнатній температурі впродовж 24-48 годин.

Для визначення антимікробних та фунгіцидних властивостей препаратів застосовано класичний метод послідовних серійних розведень із використанням рідких та твердих живильних середовищ у модифікації Е.А. Ведьміної, Н.Ф. Фурера [17].

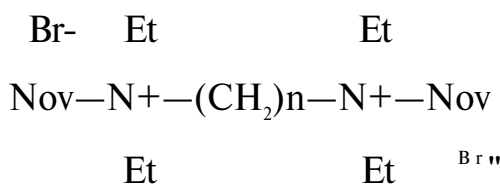
При визначенні біологічної активності препаратів використано живильні середовища залежно від виду тест-мікроорганізму. Для тест-культур бактерій брали 1%-й м'ясо-пептонний бульйон (МПБ) (рН-7,2), культури  $\alpha$ -гемолітичних стрептококів досліджували з використанням 1% глюкозного МПБ.

При визначенні активності препаратів відносно патогенних грибків роду *Candida* користувалися рідким середовищем Сабуро (рН-6,8).

Для визначення чутливості використано добові культури бактерій, що вирости на відповідних живильних середовищах при температурі 37°C.



## МНП-1 - МНП-5



ДНП-6-ДНП-8

Дріжджоподібні гриби роду *Candida* в дослід брали у дводобовому віці.

Культури бактерійної мікрофлори вносили в пробірки титраційних родів досліджуваних препаратів у дозі 100000 мікробних клітин на Імл живильного середовища, культуру грибів роду *Candida* вносили у дозі 10000 клітин на Імл відповідно.

Підрахунки результатів проводили через 20-24 години від початку інкубації. Останнє розведення препарату, з відсутністю росту культури, приймали за мінімальну бактеріостатичну (МБСК)

або фунгістатичну (МФсК) концентрацію.

За мінімальну бактерицидну (МБцК) або фунгіцидну (МФцК) концентрацію препаратів прийняли те найбільше їх розведення при висіві з якого на відповідні тверді живильні середовища через 20-24 години (для грибів 48годин) термостатування ріст мікроорганізмів був відсутній.

## Обговорення результатів дослідження

Робота являє собою експериментальне дослідження антибактеріальної та антигрибкової активності нових типів моно- та біс-четвертинних

амонійних солей на основі відомого місцевоанестезуючого лікарського препарату новокаїну -/?-диетиламіноетилового ефіру пара-амінобензойної кислоти. Новокаїн являє собою білий кристалічний порошок без запаху слабо гіркого смаку, добре розчинний у воді (1:1), легко - у спирті (1:8). Крім місцевої анестезуючої дії при всмоктуванні та безпосереднім веденні в потік крові новокаїн зменшує утворення ацетилхоліну, знижуючи чутливість периферійних холінорецепторів; проявляє блокуючу дію вегетативних гангліїв, зменшує судоми гладких м'язів, знижує збудливість серцевих м'язів та моторних зон кори головного мозку [18]. В організмі новокаїн відносно швидко гідролізує з утворенням пара-амінобензойної кислоти (вітамін НІ) та диетиламіноетанолу, який володіє судинорозширювальною дією. Анестезуючі розчини новокаїну не викликають у пацієнтів наркоманії властивої іншим знеболювальним лікарським препаратам (кокаїн, совкаїн).

Сполуки з умовним позначенням МНП-1 - МНП-5 відносяться до моно-четвертинних похідних, сполуки ДНП-6-ДНП-8 - до біс-четвертинних похідних новокаїну. Усі досліджувані сполуки синтезовані на кафедрі медичної та фармацевтичної хімії Буковинського державного медичного університету.

Досліджувані сполуки являють собою дрібнокристалічні порошки білого кольору, гіркі та слабо розчинні у воді та етанолі, нерозчинні в ефірі, бензолі, петролейному ефірі. Витримують короточасне кип'ятіння (загальні формули та структурний склад сполук таблиці).

Встановлено, що на величину антибактерицидної та протигрибкової активності синтезованих на базі новокаїну моно-четвертинних сполук суттєво впливає довжина аліфатичного залишку естерного фрагменту. Оптимальною кількістю атомів карбону у цьому фрагменті є 10-12 одиниць, що узгоджується з отриманими раніше результатами низки авторів [19].

Тієї деяких біс-четвертинних солей *подібної* структури виявлено більш виражену антимікробну активність у порівнянні з моно-четвертинними аналогами [табл. № 1].

Достовірно встановлено, що введення в молекули моно- та біс-четвертинних сполук фрагменту естерів ПАБК (п-амінобензойної кислоти) підвищує як бактеріостатичну так і бактерицидну активність досліджуваних речовин, що підтверджує перспективність подальшого пошуку нових типів бактерицидних препаратів у цьому класі сполук.

Окрім того, зважаючи на виражену місцево-

анестезуючу дію естерів ПАБК, даний клас сполук може бути використаний як місцевий анестетик, що володіє антисептичною властивістю, що і буде темою наших подальших досліджень.

## Висновки

1. Синтезовані на основі /?-диетиламіноетилового ефіру пара-амінобензойної кислоти моно- та біс-четвертинні сполуки володіють вираженою антибактеріальною та протигрибковою активністю і широким спектром антимікробної дії *in vitro*.

2. Грампозитивна бактеріальна і грибка мікрофлора в більшій мірі проявила чутливість до дії досліджуваних сполук в порівнянні з чутливістю тест-культур грамнегативних мікроорганізмів.

3. Біс-четвертинні похідні новокаїну володіють більш вираженою бактерицидною дією стосовно досліджуваних тест-культур в порівнянні з їх моно-четвертинними аналогами.

4. У випадку виявлення поєднаної анальгезуючої та антимікробної дії, подальше дослідження біологічної активності цього ряду сполук є раціональним.

## Перспективи подальших досліджень

Виявлена протимікробна активність моно- та біс-четвертинних похідних /?-диетиламіноетилового ефіру пара-амінобензойної кислоти вказує на доцільність проведення подальших поглиблених досліджень цього ряду біологічно активних амінів.

Література. 1. Андрейчук М.А., Копча В.С. Медичні аспекти проблеми біологічного тероризму // Інфекційні хвороби. - 2002. - №3. - С. 5-11. 2. Аредеєв А.Н. Проблемы биомедицины на рубеже XXI века // Сб. тр. Биомед. секции РАЕН. - 2000. - Т. 69. - С. 218-225. 3. Patskovsky U.V., Negrebetskaya E.N., Chernomas A.A., Voloschuk T.P., Kitam O.E., Rubashevsky E.I., Tereschenko M.Y., Nosach I.N., Potopalsky A.I. Aromatic thiosemicarbazones: their antiviral action and interferon. The decreasing of adenovirus type-1 resistance against interferon by methisazone *in vitro* // Biopolymers & Cell - 1996. - Vol. 12. - №2. - P. 74-83. 4. Teitz V., Roben D., Vansover A., Stematsky T., Riggs LL. Inhibition of human immunodeficiency virus by N-methylisatin-beta-4'; 4'-diethylthiasemicarbazone and N-allylisatin-beta-4'; 4'-diallylthiasemicarbazone // Antiviral. Res. - 1994. - Vol. 24. - №4. - P. 305-314. 5. Bauer DJ. Clinical experience with the antiviral drug marboran (N-methylisatin-3-thiosemicarbazone) // Ann. N.Y. Acad. Sci. - 1965. - №130. - P. 110-117. 6. Smee D.F., Sidwell R.W. A review of compounds exhibiting antiorthopoxvirus activity in animal models. // Antiviral. Res. - 2003. - Vol. 57. - №1-2. - P. 41-52. 7. Жунгиету Г.И., Рехтер М.А. Изатин и его производные. - Кишинев.: Штиинца. - 1977. - 220с. 8. Neyts J., Clercq E.D. Therapy and short-term prophylaxis of poxvirus infections: historical background and perspective. // Antiviral. Res. - 2003. - Vol. 57. - №1-2. - P. 25-33. 9. Lozjuk L.V. Hemotherapeutic effect of thiosemicarbazones (review) // Intern. Symposium of the socialist countries on antiviral substances. - 1987. - № 7. - P. 60-61. Ю. Заїка Л. А., Болсунова О. І., Потопальський А. І. Протипірусні, протипухлинні та імуномодельючі властивості лікувального препарату Ізотізон: Монографія. - К.: Колобір.- 2010. - 212с. 11. Neyts I., Clercq E.D. Therapy and short-term prophylaxis of poxvirus infections: historical

Х

ж

ш

&

Ш

щ

ж

і

о

т

и

«іє»

6

чє\$.

Ш

§Г

Ж

mm

о

о

о

и

Е

Ш

Шифри досліджуваних хімічних сполук (препаратів)	Досліджувані тест-мікроорганізми											
	Стафілокок золотистий 209			Стафілокок золотистий свіжовиділений (5 штамінів)			Стрептокок β-гемолітичний свіжовиділений (2 штаміни)			Ентерокок		
	МБсК	МБдК	МБсК	МБсК	МБдК	МБсК	МБсК	МБдК	МБсК	МБсК	МБдК	МБсК
Н (новокаїн)	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р
МНП-1	0,97	1,95	0,49-0,97	1,95-3,9	1,95-3,9	3,9-7,8	7,8-15,6	15,6	31,25	15,6	31,25	31,25
МНП-2	0,97	1,95	0,24-0,97	0,97-1,95	1,95-3,9	3,9-7,8	3,9-7,8	3,9	7,8	3,9	7,8	15,6
МНП-3	3,9	7,8	1,95-3,9	3,9-7,8	7,8-15,6	15,6-31,25	15,6-31,25	7,8	31,25	15,6	31,25	62,5
МНП-4	15,6	62,5	7,8-15,6	15,6-31,25	31,25	62,5-125,0	62,5-125,0	15,6	62,5	15,6	31,25	62,5
МНП-5	62,5	125,0	15,6-31,25	62,5-125,0	62,5-125,0	125,0-250,0	125,0-250,0	250,0	500,0	31,25	62,5	500,0
ДНП-6	125,0	250,0	62,5-125,0	125,0-250,0	62,5-125,0	125,0-250,0	125,0-250,0	500,0	500,0	125,0	250,0	500,0
ДНП-7	0,49	1,95	0,49-1,95	0,97-3,9	0,97-1,95	1,95-3,9	1,95-3,9	125,0	250,0	3,9	7,8	15,6
ДНП-8	1,95	7,8	0,97-3,9	1,95-7,8	15,6-31,25	62,5	62,5	500,0	500,0	7,8	31,25	62,5

Примітка: Р – ріст культур мікроорганізмів при концентрації препаратів 1000мг/мл.

3а»kground and perspective. //Antiviral. Res. - 2003. - Vol. 57. 1-2. - P. 25-33. 12. Синтез та дослідження антимікробної жистивності К-алкіл(диметилалкоксациетилдіамоній хлорид)-\-[4-(гідроксиметил)-1Н-піразол-3-іл]сечовин М.К. эратенко, М.М. Барус, І.П. Бурденюк, М.В. Вовк // Ілтжал органічної та фармацевтичної хімії. - 2014. - Т. 57. - Віт. 4(48). - С 44-48. 13. Kushnir O.V., Karavan V.V., Zurdenyuk L.P., Melnychenko N.V., Vovk M.V. Ukrainiskii "himicheskii zurnal Ukrainial chemicaln Journal. - 2011. - Vol. 22. - № 2. - P. 120-126. 14. Мікробіологічна оцінка ефективності сучасних антисептиків, антимікробних матеріалів / О.А. Назарчук, В.Г. Палій, О.О. Гончар, Д.П. Олійник, Г.Г. рчук, І.П. Палій // Клінічна фармація. - 2014. - Т. 18. - Ы - С 8-11. 15. Azam M.A., Dharaya L., Mehta C.C., deva S. Acta Pharmaceutica (Zagreb, Crootia). - 2013. - Vol. 63. - № 1. - P. 19-30. Daі: 10.2478/acph-2013-0001. 16. Синтез и аналгетическая активностъ г\[-(бензолтиазол-2-Іл) 4-гідрокси-1-метил-2,2-діоксо-1 Н-2?6,1-бензотиазин-3-карбоксамидов/ І.В. Українець, Л.А. Петрушова, С.П. Лژیбенко, Л.А. Гріневич // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. - 2014. - Т. 12. - Вип. 4(48). - С. 38-48. 17. Ведьмина Е.А., Фурер Н.М. Лабораторные исследования антибиотиков / Руководство по микробиологии, клиника и епидемиологии инфекционных болезней. // Изд-во. Медицина.- М.: - 1964. - Т. 4.- С. 602-625. 18. Машковскій М.Д. Лекарственные средства: В 2т. Т. 1. -14-е изд. - М.: ООО"Издательство Новая Волна"- 2000. - С. 292-293. 19. Мешишен І.Ф. Синтез та антимікробний скрінінг-етвертинних амонієвих та фосфонієвих сполук. Синтез, експериментальне вивчення та клінічне застосування четвертинних амонієвих сполук/ Матеріали симпозиуму. // - Чернівці,-1995. - С 74.

## БАКТЕРИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ТИПОВ ЧЕТВЕРТИННЫХ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ НА ОСНОВЕ НОВОКАИНА

*№./7. Бурденюк, В.Ф. Мислицький, О.І. Панімarchук*

**Резюме.** На основании известного биологически активного амина - новокаина синтезировано ряд моно- и бис-

четвертичных аммониевых производных. Исследовано бактерицидную и противогрибковую активность препаратов относительно тест-культур музейных и свежeweделенных от больных разных родов и видов микроорганизмов. Определено степень активности и спектр антимикробного действия, восьми синтезированных соединений in vitro. Минимальные бактерио статические концентрации препаратов относительно тест-культур стафилокока находились в пределах 0,24-125,0 мкг/мл.

**Ключевые слова:** бактерицидная активность, аммониевые соли, новокаин.

## THE BACTERICIDAL ACTIVITY OF NEW SHTAMS OF QUATERNARY AMMONIUM SALTS ON THE BASIS OF NOVOCAIN

*L.P.Burdeniuk, KE Myslicki, O.J. Panimarchuk*

**Abstract.** On the basis of knows biologically active amine • Novocain mono- and bis-Quaternary ammonium derivatives have been synthesized. Antibacterial and antifungal activity o: the drugs as to the test cultures of museum and freshly extracted from patients shtams of various genera and species o microorganisms, have been studied, The degree of activity am spectrum of antimicrobial action of eight of the synthesize( compounds in vitro have been defined. The minimum bacterio static concentration of drugs as to the test cultures of Staphylo coccus were in the range of 0.24-125.0 mkg/mg.

**Key words:** antibacterial activity, ammonium salt, Novocair

Higher State Educational Establishment of Ukrain

"Bukovinian State Medical University", Chernivtj

Clin, andexperim. pathol- 2015.- Vol.14, №2 (52).-P.49-5:

Надійшла до редакції 26.05.201

Рецензент - проф. І.І. Заморські

© І.П. Бурденюк, В.Ф. Мислицький, О.І. Панімarchук, 201